

**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI KOMBINASI ERITROMISIN
DAN 5 EKSTRAK TANAMAN TERHADAP *Staphylococcus
aureus* RESISTEN ANTIBIOTIK**



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I
pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi**

Oleh:

FARIDA NUR QASANAH

K 100 120 038

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2018**

HALAMAN PERSETUJUAN

**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI KOMBINASI ERITROMISIN DAN 5
EKSTRAK TANAMAN TERHADAP *Staphylococcus aureus* RESISTEN
ANTIBIOTIK**

PUBLIKASI ILMIAH

Oleh:

FARIDA NUR QASANAH

K 100 120 038

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



Ratna Yuliani, M.Biotech.St

NIK. 957

HALAMAN PENGESAHAN

**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI KOMBINASI ERITROMISIN DAN 5
EKSTRAK TANAMAN TERHADAP *Staphylococcus aureus* RESISTEN
ANTIBIOTIK**

OLEH:

FARIDA NUR QASANAH

K. 100 120 038


**Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Rabu, 25 Juli 2018
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

Dewan Penguji

- 1. Azis Saifudin, Ph.D., Apt.
(Ketua Dewan Penguji)**
- 2. Peni Indrayudha, Ph.D., Apt
(Anggota I Dewan Penguji)**
- 3. Ratna Yuliani, M.Biotech.St
(Anggota II Dewan Penguji)**

(.....)
(.....)
(.....)

Dekan,


Azis Saifudin, M.Sc., Ph.D., Apt.
NIK. 956

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 25 Juli 2018

Peneliti



FARIDA NUR QASANA

K. 100 120 038

UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI KOMBINASI ERITROMISIN DAN 5 EKSTRAK TANAMAN TERHADAP *Staphylococcus aureus* RESISTEN ANTIBIOTIK

Abstrak

Resistensi bakteri merupakan masalah yang sering terjadi dalam terapi antibiotik. Bakteri penyebab infeksi akan terus meningkat dan mengalami resistensi sehingga diperlukan optimalisasi terapi, salah satunya dengan kombinasi antibiotik dan tanaman antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek eritromisin setelah dikombinasi dengan 5 ekstrak tanaman antibakteri melawan *Staphylococcus aureus* resisten. Biji alpukat dan daun sirih diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 70%, sedangkan daun jambu monyet, kulit delima, dan daun patikan kebo dimaserasi menggunakan etanol 96%. Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi disk Kirby Bauer. Eritromisin 15 µg/disk ditetesi dengan masing-masing ekstrak konsentrasi 10% sebanyak 10 µl dan diukur zona hambatnya setelah inkubasi selama 24 jam pada 37°C. Aktivitas antibakteri bersifat sinergis apabila zona hambat antibakteri kombinasi lebih besar daripada antibakteri tunggal. Kombinasi eritromisin dengan ekstrak etanol biji alpukat, daun jambu monyet, kulit delima, daun patikan kebo dan daun sirih dapat menghambat *Staphylococcus aureus* resisten. Kombinasi eritromisin dengan ekstrak daun jambu monyet, daun patikan kebo, dan daun sirih menghasilkan zona hambat berturut-turut sebesar 15,2 mm, 14,8 mm, dan 14,5 mm menunjukkan efek yang sinergis. Kombinasi eritromisin dengan ekstrak biji alpukat dan ekstrak kulit delima menghasilkan zona hambat 24,8 mm dan 20,8 mm menunjukkan efek yang tidak sinergis.

Kata kunci: Antibakteri, eritromisin, kombinasi, resisten, *Staphylococcus aureus*.

Abstract

Bacterial resistance is a common problem in antibiotic therapy. Infectious bacteria will keep increasing and experiencing resistance. Therefore, the optimization of therapy is required, one of them is by using antibiotic combination with antibacterial plant. Avocado seeds and betel leaves were extracted by maseration method using 70% ethanol, while cashew leaf, pomegranate rind, and hirta leaves were macerated using 96% ethanol. The antibacterial activity test was conducted using Kirby Bauer disc diffusion method. Erythromycin disk were loaded with 10 µl each extract and were measured its inhibitory zone after incubation for 24 hours at 37°C. The antibacterial activity is synergistic if the combination of inhibitory zone is greater than the

single antibacterial. The combination of erythromycin with ethanol extract of avocado seed, cashew leaf, pomegranate rind, hirta leaf, and betel leaf can inhibit resistant *Staphylococcus aureus*. The combination of erythromycin with cashew leaf, hirta leaf, and betel leaf produce synergistic effect in which diameter inhibition zones were 15.2 mm, 14.8 mm, and 14.5 mm, respectively. The combination of erythromycin with avocado seed extract and pomegranate rind extract produce non-synergistic effect with inhibition zone of 24.8 mm and 20,8 mm, respectively.

Keywords: combination, erythromycin, plant extract, resistance, *Staphylococcus aureus*.

1. PENDAHULUAN

Resistensi bakteri merupakan salah satu masalah yang tidak dapat dihindari pada terapi antibiotik. Terapi antibiotik yang tidak memperhatikan indikasi yang jelas dan kondisi aseptis saat pemberian dapat memicu terjadinya resistensi, khususnya pada pasien rumah sakit. Antibiotik yang tidak dapat melawan bakteri mengakibatkan infeksi yang semakin memburuk dan berujung pada kegagalan terapi (Dwiprahasto, 2005). *Staphylococcus aureus* dilaporkan telah mengalami resistensi terhadap eritromisin. Dwidjoyono (2016) menyatakan bahwa di salah satu rumah sakit Klaten terjadi resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap eritromisin sebesar 49,2% pada tahun 2015 dan mengalami peningkatan menjadi 54,8% pada tahun 2016. *Staphylococcus aureus* mengalami resistensi terhadap eritromisin sebesar 68,3% (Mostafa *et al.*, 2015). Hasil uji sensitivitas *Staphylococcus aureus* terhadap beberapa antibiotik golongan makrolida menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus* mengalami resistensi terhadap eritromisin sebesar 27,78% (Khan *et al.*, 2011). *Staphylococcus aureus* yang berasal dari kaki diabetik terinfeksi telah diuji kepekaannya dengan eritromisin. Hasil menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus* mengalami resistensi dengan persentase sebesar 46,3% (Sutjahjo, 2013). Penyebab paling besar kasus sepsis neonatus di RSUP Medan adalah *Staphylococcus aureus* yang mengalami resistensi sebesar 52,8% terhadap eritromisin (Sianturi *et al.*, 2012).

Bakteri penyebab infeksi akan terus meningkat dan mengalami resistensi, sehingga diperlukan optimalisasi terapi salah satunya dengan kombinasi antibiotik

(Dwiprahasto, 2005). Kombinasi tersebut bertujuan untuk meningkatkan daya hambat pertumbuhan bakteri dibandingkan dengan antibiotik tunggal. Senyawa alam juga dapat digunakan sebagai alternatif kombinasi antibiotik, karena antibiotik sintetis cenderung memiliki efek samping yang tidak diinginkan seperti reaksi alergi (BPOMRI, 2008). Menurut Sari (2006) obat herbal lebih aman daripada obat modern karena efek sampingnya yang lebih rendah. Biji alpukat (*Persea americana* Mill), daun jambu monyet (*Anacardium occidentale* L.), kulit delima (*Punica granatum* L.), daun patikan kebo (*Euphorbia hirta*), dan daun sirih (*Piper betle* L.) merupakan tanaman yang memiliki potensi sebagai antibakteri. Penggunaan senyawa alam diharapkan mampu mengatasi kejadian resistensi *Staphylococcus aureus* serta dapat menurunkan efek samping yang tidak diinginkan.

Penelitian Mudasih (2011) menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji alpukat konsentrasi 30% menghasilkan zona hambat terhadap *Staphylococcus aureus* multiresisten sebesar 10,3 mm. Ekstrak etanol kulit delima sebanyak 2,5 mg menghasilkan zona hambat sebesar 10,5 mm melawan *Staphylococcus aureus* multiresisten (Hanik, 2012). Hasil penelitian Zuhri (2013) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun jambu monyet konsentrasi 15% menghasilkan zona hambat sebesar 14,66 mm terhadap *Staphylococcus aureus* multiresisten. Ogbulie *et al.* (2007) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun patikan kebo konsentrasi 25% memiliki zona hambat terhadap *Staphylococcus aureus* sebesar 13,5 mm. Ekstrak etanol daun sirih menghasilkan kadar hambat minimum terhadap *Staphylococcus aureus* sebesar 312 µg/mL (Valle *et al.*, 2015).

Berdasarkan uraian di atas, untuk mengatasi masalah resistensi bakteri maka dilakukan penelitian yang menguji aktivitas antibakteri ekstrak etanol biji alpukat, daun jambu monyet, kulit delima, daun patikan kebo dan daun sirih yang dikombinasikan dengan antibiotik. Eritromisin dikombinasikan dengan masing-masing ekstrak untuk melawan *Staphylococcus aureus* resisten. Kombinasi antara eritromisin dengan lima ekstrak diharapkan memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Alat :

Neraca analitik (Ohaus), alat-alat gelas (Pyrex), bejana, seperangkat alat maserasi dan *rotary evaporator* (Heidolph), *shaker incubator* (New Brunswick Scientific), vorteks (Thermolyne Corporation), cawan porselen, *waterbath* (Six-Well Thermostatic), oven (Memmert), autoklaf (Hirayama HVE-50), cawan petri, *Laminar Air Flow/LAF* (CV. Srikandi Laboratory), inkubator (Memmert), tabung reaksi, rak tabung reaksi, mikropipet (Socorex), pipet tetes, ose, bunsen, dan *spreader glass*.

2.2 Bahan :

Biji alpukat (diperoleh dari Desa Jaten, Kabupaten Karanganyar), daun jambu monyet (diperoleh dari Desa Lemah Ireng, Kabupaten Wonogiri), daun patikan kebo (diperoleh dari Desa Tlogo Rejo, Kabupaten Wonogiri), kulit delima (diperoleh dari Desa Petir, Kabupaten Wonogiri), daun sirih (diperoleh dari Desa Plugon, Kabupaten Pacitan), bakteri *Staphylococcus aureus* resisten diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, etanol 70%, etanol 96%, eritromisin, kloramfenikol, tetrasiklin, disk kosong, akuades, natrium klorida (NaCl), standar Mc. Farland $1,5 \times 10^8$ CFU/mL, media Mueller-Hinton (MH), media *Brain Heart Infusion* (BHI), Dimetil Sulfoksida (DMSO), *blue tips*, dan *yellow tips*.

2.3 Langkah Penelitian

2.3.1 Ekstraksi

Serbuk simplisia masing-masing ditimbang sebanyak 100 gram. Kemudian direndam dalam 1 liter etanol 70% (biji alpukat dan daun sirih) dan etanol 96% (daun jambu monyet, daun patikan kebo, dan kulit delima) dalam bejana maserasi yang ditutup rapat. Simplisia didiamkan selama 3 hari dan sesekali dilakukan pengadukan. Hasil maserasi disaring menggunakan kertas saring sehingga didapatkan filtrat etanol. Filtrat diuapkan menggunakan *rotary evaporator*. Ekstrak cair yang dihasilkan setelah penguapan, diuapkan kembali di atas *waterbath* hingga diperoleh ekstrak kental.

2.3.2 Pembuatan suspensi bakteri

Bakteri *Staphylococcus aureus* resisten diambil dari biakan murni sebanyak 3-5 koloni lalu disuspensikan ke dalam 5 mL media BHI yang sudah disterilkan. Uji antibakteri kombinasi eritromisin dengan ekstrak daun jambu monyet, daun patikan kebo, dan daun sirih menggunakan suspensi BHI dengan masa penyimpanan selama 2-3 hari. Kombinasi eritromisin dengan biji alpukat dan kulit delima menggunakan suspensi BHI tanpa masa penyimpanan. BHI yang sudah mengandung bakteri kemudian diinkubasi menggunakan *shaker incubator* dengan kecepatan 200 rpm pada suhu 37°C selama 2-6 jam. Setelah BHI yang mengandung bakteri diinkubasi, diencerkan dengan larutan salin agar diperoleh kekeruhan dan konsentrasi yang sama dengan standar Mc. Farland $1,5 \times 10^8$ CFU/mL. Tiap uji aktivitas antibakteri suspensi bakteri yang digunakan sebanyak 200 μ L.

2.3.3 Uji sensitivitas bakteri terhadap antibiotik

Suspensi bakteri dengan konsentrasi $1,5 \times 10^8$ CFU/mL sebanyak 200 μ L diinokulasikan pada media MH. Disk eritromisin, kloramfenikol, dan tertrasiklin diletakkan di atas media yang ditanami bakteri *Staphylococcus aureus* resisten. Cawan Petri yang berisi media dan disk antibiotik diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Zona hambat yang dihasilkan pada masing-masing antibiotik diukur dan dibandingkan dengan standar resistensi bakteri.

2.3.4 Uji Aktivitas Antibakteri dengan Metode Difusi Kirby Bauer

Suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* resisten $1,5 \times 10^8$ CFU/mL diambil sebanyak 200 μ L, ditetaskan pada media MH dan diratakan menggunakan *spreader glass*. Kelima ekstrak yang akan digunakan terlebih dahulu di uji aktivitas antibakterinya. Konsentrasi masing-masing ekstrak yang akan di uji sebesar 10%, 20%, dan 30%. Ekstrak tanaman dengan konsentrasi 10% sudah dapat menunjukkan aktivitas antibakteri. Zona hambat yang dihasilkan oleh ekstrak 10% tidak memiliki selisih yang besar dibandingkan zona hambat ekstrak dengan konsentrasi 20% dan 30%, sehingga penelitian ini menggunakan ekstrak tanaman 10%. Ekstrak 5 tanaman konsentrasi 10% masing-masing ditetaskan pada disk kosong sebanyak 10 μ L. Disk yang mengandung eritromisin diletakkan

di atas media sebagai kontrol positif. DMSO konsentrasi 100% diteteskan pada disk kosong sebagai kontrol pelarut. Ekstrak 5 tanaman dengan konsentrasi 10% diteteskan pada disk yang mengandung eritromisin sebagai antibakteri kombinasi, sehingga dalam satu media MH berisi 4 disk yang berbeda kandungannya. Media yang telah berisi disk kemudian dipreinkubasi pada suhu ruang selama kurang lebih 10 menit. Selanjutnya, media diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam dan dihitung zona hambatnya.

2.3.5 Analisis data

Analisis hasil dilakukan dengan cara mengukur diameter zona hambat yang dihasilkan eritromisin, ekstrak, serta kombinasi eritromisin dan ekstrak setelah diinkubasi. Hasil uji antibakteri dikatakan sinergis apabila kombinasi eritromisin dengan ekstrak etanol biji alpukat, daun jambu monyet, daun sirih, daun patikan kebo, dan kulit delima menghasilkan diameter zona hambat yang lebih besar dibandingkan dengan tanpa kombinasi.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Ekstraksi

Ekstraksi dalam penelitian ini menggunakan metode maserasi. Maserasi merupakan proses perendaman simplisia halus dalam pelarut yang sesuai. Proses perendaman berlangsung selama 3 hari dengan dilakukan pengadukan atau pengocokan sesekali. Pengadukan bertujuan agar pelarut dapat masuk secara berulang-ulang ke seluruh permukaan simplisia halus (Ansel, 2005). Filtrat yang dihasilkan disaring kemudian diuapkan kandungan etanolnya menggunakan *rotary evaporator*. Kandungan air dihilangkan dengan menguapkan ekstrak di atas *waterbath* dengan suhu $\pm 60^{\circ}\text{C}$ agar kandungan zat aktif tetap stabil. Berkurangnya kandungan air dalam ekstrak ditandai dengan ekstrak yang menjadi kental. Hasil ekstraksi 5 tanaman diperoleh rendemen sebagai berikut: biji alpukat sebesar 19,28%, daun sirih sebesar 19,26%, daun jambu monyet sebesar 20,61%, daun patikan kebo sebesar 25,84% dan kulit delima sebesar 35,44%. Berdasarkan penelitian Sayuti (2017) hasil rendemen dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti ukuran sampel, senyawa aktif, keadaan penyimpanan ekstrak, konsentrasi pelarut

dan suhu ekstraksi. Penelitian ini menggunakan pelarut etanol dengan konsentrasi 70% dan 96% sehingga mengakibatkan hasil rendemen yang berbeda-beda. Rendemen yang jumlahnya besar mengandung banyak senyawa aktif (Sayuti, 2017).

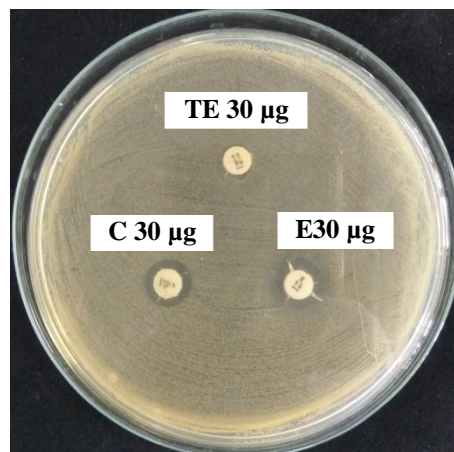
3.2 Uji Sensitivitas Bakteri

Uji sensitivitas *Staphylococcus aureus* terhadap satu atau lebih antibiotik dilakukan untuk mengetahui sifat dan daya hambat antibiotik yang akan digunakan. Uji sensitivitas *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik menghasilkan zona hambat tertrasiklin sebesar 7 mm, eritromisin sebesar 9 mm, dan kloramfenikol sebesar 10,5 mm (Tabel 1). Bakteri *Staphylococcus aureus* telah resisten terhadap tetrasiklin, eritromisin, dan kloramfenikol karena zona hambatnya tidak memenuhi standar sensitivitas.

Tabel 1. Hasil uji sensitivitas *Staphylococcus aureus* terhadap tetrasiklin, eritromisin, dan kloramfenikol

Disk antibiotik	Standar resistensi zona hambat antibiotik (mm)	Diameter zona hambat (mm)*	Keterangan
Tetrasiklin 30 µg/disk	≤ 14	7	Resisten
Eritromisin 15 µg/disk	≤ 13	9	Resisten
Kloramfenikol 30 µg/disk	≤ 12	10,5	Resisten

*termasuk diameter disk 6 mm



Gambar 1. Hasil uji sensitivitas *Staphylococcus aureus* resisten terhadap tetrasiklin (TE), eritromisin (E), dan kloramfenikol (C)

Penggunaan antibiotik jangka panjang dapat memicu perubahan sifat bakteri menjadi lebih tahan terhadap suatu antibiotik, konsekuensinya akan terjadi resistensi bakteri. Resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap tetrasiklin terjadi karena perubahan permeabilitas pembungkus bakteri, akibatnya kemampuan daya hambat tetrasiklin tidak dapat terpenuhi karena tidak diangkut secara aktif ke dalam sel. Sel bakteri menghasilkan enzim kloramfenikol asetiltransferase yang dapat mengganggu dan menghancurkan aktivitas kloramfenikol. Eritromisin bekerja jika melekat pada rRNA 23S, bakteri yang resisten terhadap eritromisin mengalami perubahan sifat yaitu tidak memiliki reseptor yang tepat sehingga tidak terjadi penghambatan (Jawetz *et al.*, 1995).

3.3 Uji Aktivitas Antibakteri Kombinasi

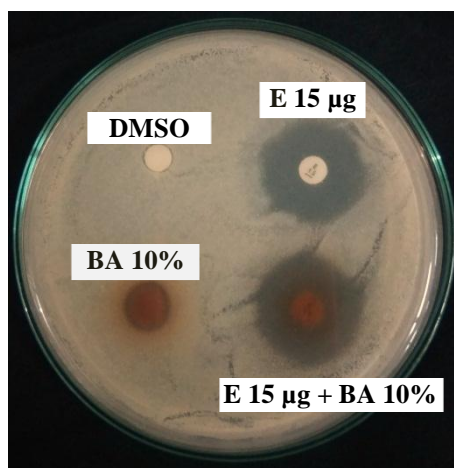
Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui efek kombinasi eritromisin dengan ekstrak etanol 5 tanaman terhadap *Staphylococcus aureus* resisten menggunakan metode difusi disk Kirby Bauer. Kombinasi antibakteri dapat menghasilkan berbagai efek antara lain aditif, sinergis, dan antagonis. Efek aditif menghasilkan efek yang setara dengan antibakteri tunggal, sedangkan efek sinergis efeknya lebih besar dari antibakteri tunggal. Kombinasi antibiotik juga dapat menghasilkan efek antagonis yang efeknya kurang menguntungkan dibandingkan antibiotik tunggal (Kohanski *et al.*, 2010). Kombinasi eritromisin dan ekstrak etanol 5 tanaman antibakteri menunjukkan adanya aktivitas antibakteri. Dimetilsulfoksida tidak menghasilkan zona hambat pada percobaan kelima ekstrak. Hal tersebut menunjukkan bahwa dimetilsulfoksida sebagai pelarut tidak memiliki pengaruh terhadap aktivitas ekstrak. Eritromisin merupakan antibiotik bakteriostatik yang memiliki mekanisme aksi menghambat sintesis protein (Rezaei *et al.*, 2013).

Zona hambat eritromisin pada pengujian ekstrak biji alpukat sebesar 22,8 mm, zona hambat ekstrak biji alpukat sebesar 12,7 mm, setelah dikombinasi zona hambatnya meningkat menjadi 24,8 mm (Tabel 2). Berdasarkan uji *One Way Anova* kombinasi eritromisin dengan ekstrak biji alpukat mengalami peningkatan zona hambat yang tidak sinergis.

Tabel 2. Hasil uji aktivitas antibakteri kombinasi eritromisin 15 µg/disk dan ekstrak etanol biji alpukat 10% terhadap *Staphylococcus aureus* resisten

Bahan uji	Diameter zona hambat (mm)*			Rata-rata±SD
	I	II	III	
Dimetilsulfoksida	6	6	6	6±0,00
Eritromisin 15 µg	22,5	23,5	22,5	22,8±0,58
Ekstrak biji alpukat 10%	10	13	15	12,7±2,52
Eritromisin + ekstrak biji alpukat 10%	22,5	27,5	24,5	24,8±2,52

*termasuk diameter disk 6 mm



Gambar 2. Hasil uji aktivitas antibakteri kombinasi eritromisin (E) dan ekstrak etanol biji alpukat (BA) 10%

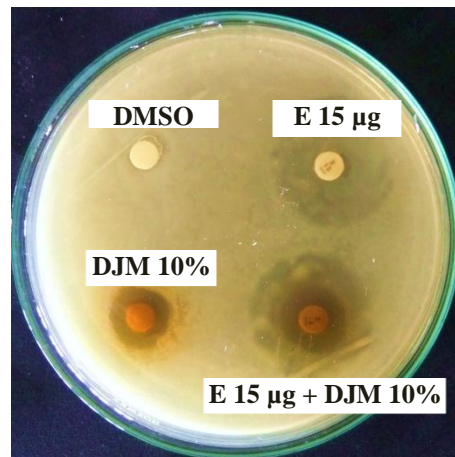
Senyawa yang terkandung di dalam biji alpukat yaitu tanin dan flavonoid (Arifah *et al.*, 2016). Tanin beraksi dengan cara mengerutkan dinding sel bakteri, sehingga bakteri akan terhambat pertumbuhannya atau bahkan mati. Selain itu, tanin juga memiliki aktivitas menghambat sintesis protein pada sel bakteri (Ajizah, 2004). Senyawa tersebut memiliki aksi yang sama dengan eritromisin, sehingga zona hambat kombinasi eritromisin dan ekstrak biji alpukat mengalami peningkatan meskipun tidak signifikan. Menurut penelitian Astuti (2011) ekstrak etanol biji alpukat 10% dapat menghasilkan zona hambat terhadap *Streptococcus mutans* sebesar 7,83 mm. Hasil penelitian Mudasih (2011) ekstrak etanol biji alpukat konsentrasi 10% dapat menghasilkan zona hambat terhadap *Staphylococcus aureus* sebesar 8,6 mm dan *Pseudomonas aeruginosa* sebesar 8,4

mm. Zona hambat ekstrak biji alpukat tunggal dalam penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Mudasih (2011).

Tabel 3. Hasil uji aktivitas antibakteri kombinasi eritromisin 15 µg/disk dan ekstrak etanol daun jambu monyet 10% terhadap *Staphylococcus aureus* resisten

Bahan uji	Diameter zona hambat (mm)*			Rata-rata±SD
	I	II	III	
Dimetilsulfoksida	6	6	6	6±0,00
Eritromisin 15 µg	10,5	7,5	9	9±1,50
Ekstrak daun jambu monyet 10%	11,5	13,5	13	12,7±1,04
Eritromisin 15 µg + ekstrak daun jambu monyet 10%	13	14	18,5	15,2±2,93

*termasuk diameter disk 6 mm



Gambar 3. Hasil uji aktivitas antibakteri kombinasi eritromisin (E) dan ekstrak etanol daun jambu monyet (DJM) 10%

Daun jambu monyet mengandung beberapa senyawa yang menyebabkan daun jambu monyet memiliki aktivitas antibakteri. Zona hambat eritromisin pada pengujian ekstrak daun jambu monyet sebesar 9 mm dan zona hambat ekstrak sebesar 12,7 mm. Kombinasi eritromisin dan ekstrak daun jambu monyet menghasilkan zona hambat sebesar 15,2 mm (Tabel 3). Kombinasi eritromisin dengan ekstrak daun jambu monyet mengalami peningkatan zona hambat yang signifikan (berdasarkan uji *One Way Anova*) artinya efek kombinasinya sinergis. Menurut Abulude *et al.* (2009) daun jambu monyet mengandung senyawa seperti saponin, resin, flavonoid, dan alkaloid. Daun tersebut juga mengandung tanin yang dikenal memiliki peran sebagai antibakteri (Jaiswal *et al.*, 2012). Senyawa

tanin memiliki aktivitas menghambat sintesis protein pada sel bakteri yang sama dengan eritromisin sehingga aktivitasnya pun sinergis.

Berdasarkan penelitian Amaral *et al.* (2016) ekstrak etanol daun jambu monyet dengan volume 25 µL menghasilkan zona hambat sebesar 16 mm terhadap *Staphylococcus aureus*. Rahayu (2013) melakukan uji antibakteri kombinasi siprofloksasin dan ekstrak etanol daun jambu monyet. Kombinasi siprofloksasin dengan ekstrak daun jambu monyet 10% menghasilkan zona hambat sebesar 12 mm terhadap *Shigella sonnei* dan terhadap *Escherichia coli* sebesar 12 mm. Peningkatan zona hambat kombinasi antibiotik dengan ekstrak daun jambu monyet dalam penelitian ini lebih tinggi daripada zona hambat yang dihasilkan dalam penelitian Rahayu (2013).

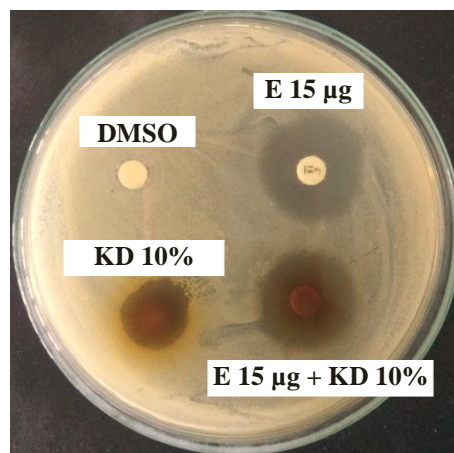
Tabel 4. Hasil uji aktivitas antibakteri kombinasi eritromisin 15 µg/disk dan ekstrak etanol kulit delima 10% terhadap *Staphylococcus aureus* resisten

Bahan uji	Diameter zona hambat (mm)*			Rata-rata±SD
	I	II	III	
Dimetilsulfoksida	6	6	6	6±0,00
Eritromisin 15 µg	22,5	21,5	21	21,7±0,76
Ekstrak daun jambu monyet 10%	13	15	13,5	13,8±1,04
Eritromisin 15 µg + ekstrak kulit delima 10%	21	20	21,5	20,8±0,76

*termasuk diameter disk 6 mm

Hasil kombinasi eritromisin dengan ekstrak kulit delima tidak menghasilkan zona hambat yang lebih besar daripada eritromisin tunggal (diameter zona hambat sebesar 20,8 mm). Eritromisin menghasilkan zona hambat sebesar 21,7 mm dan ekstrak kulit delima sebesar 13,8 mm (Tabel 4). Kombinasi eritromisin dan ekstrak kulit delima mengalami penurunan aktivitas ditandai dengan diameter zona hambat yang menurun, sehingga setelah diuji dengan *One Way Anova* hasil kombinasi keduanya tidak sinergis. Elagitanin merupakan senyawa yang berperan sebagai antibakteri dalam kulit delima (Machado *et al.*, 2002). Menurut Voss-Rech *et al.* (2011) senyawa elagitanin memiliki sifat bakteriostatik yang sama dengan eritromisin. Fitriati (2012) menyarankan untuk mengombinasikan eritromisin dengan ekstrak kulit delima agar menghasilkan efek sinergis. Hasil penelitian

Siwi (2012) ekstrak etanol kulit delima konsentrasi 30% dapat menghasilkan zona hambat sebesar 12 mm terhadap *Pseudomonas aeruginosa* multiresisten. Ekstrak etanol kulit delima konsentrasi 30% menghasilkan zona hambat sebesar 15,4 mm terhadap *Streptococcus mutans* (Alfath *et al.*, 2013).



Gambar 4. Hasil uji aktivitas antibakteri kombinasi eritromisin (E) dan ekstrak etanol kulit delima (KD) 10%

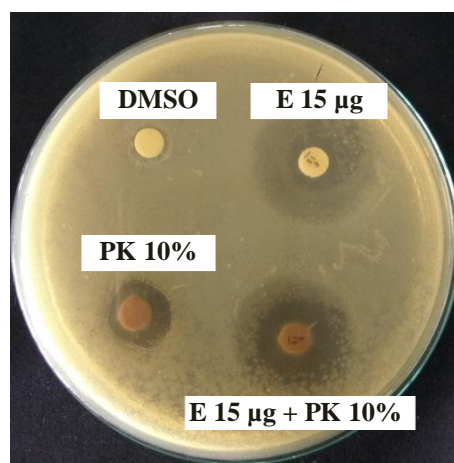
Kombinasi kloramfenikol dan ekstrak kulit delima menghasilkan efek yang tidak sinergis karena zona hambat kloramfenikol tunggal lebih besar daripada kombinasinya (Hanik, 2012). Kasus serupa juga terjadi pada penelitian Fitriati (2012) yang menguji aktivitas antibakteri kombinasi siprofloksasin dan ekstrak kulit delima. Rendemen ekstrak kulit delima jumlahnya paling besar dibandingkan keempat ekstrak, sehingga diduga senyawa yang terekstrak pun sifatnya beragam. Chebaibi and Filali (2013) menguji ekstrak kulit delima terhadap beberapa bakteri salah satunya *Pseudomonas aeruginosa*. Hasil MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) (1,56 mg/mL) yang mendekati MBC (*Minimum Bactericidal concentration*) (1,56 mg/mL) disimpulkan bahwa ekstrak kulit delima bersifat bakterisid. Penelitian ini mengalami masalah yang sama dengan penelitian Hanik (2012) dan Fitriati (2012). Hasil yang tidak sinergis dalam penelitian ini diduga karena ekstrak kulit delima yang juga memiliki sifat bakterisid, apabila dikombinasi dengan eritromisin (bakteriostatik) aktivitas antibakterinya akan menurun (Ocampo *et al.*, 2014).

Hasil skrining fitokimia Anitha *et al.* (2014) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun patikan kebo mengandung senyawa tanin, saponin dan flavonoid. Kandungan senyawa patikan kebo hampir sama dengan kandungan senyawa dalam biji alpukat dan daun jambu monyet yang telah terbukti memiliki aktivitas antibakteri. Eritromisin menghasilkan zona hambat sebesar 10,2 mm dan ekstrak daun patikan kebo sebesar 14 mm. Kombinasi keduanya menghasilkan zona hambat sebesar 14,8 mm (Tabel 5). Kombinasi eritromisin dan ekstrak daun patikan kebo dalam penelitian ini berpengaruh secara signifikan (berdasarkan uji *One Way Anova*), artinya kombinasi keduanya bersifat sinergis. Senyawa tanin memiliki aktivitas menghambat sintesis protein pada sel bakteri yang sama dengan eritromisin sehingga efeknya dapat sinergis (Ajizah, 2004).

Tabel 5. Hasil uji aktivitas antibakteri kombinasi eritromisin 15 µg/disk dan ekstrak etanol daun patikan kebo 10% terhadap *Staphylococcus aureus* resisten

Bahan uji	Diameter zona hambat (mm)*			Rata-rata±SD
	I	II	III	
Dimetilsulfoksida	6	6	6	6±0,00
Eritromisin 15 µg	10,5	10,5	9,5	10,2±0,58
Ekstrak daun patikan kebo 10%	14,5	14,5	15,5	14±0,58
Eritromisin 15 µg + ekstrak daun patikan kebo 10%	13,5	15	13,5	14,8±0,87

*termasuk diameter disk 6 mm



Gambar 5. Hasil uji aktivitas antibakteri kombinasi eritromisin (E) dan ekstrak etanol daun patikan kebo (PK) 10%

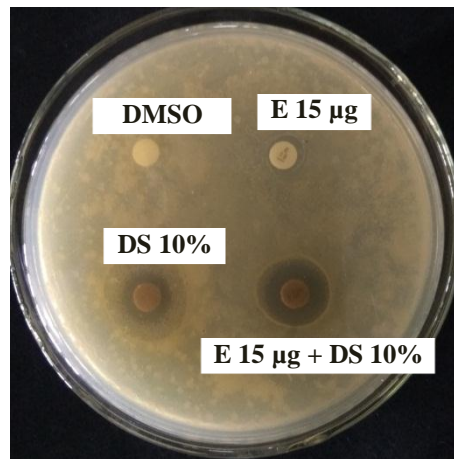
Ekstrak etanol daun patikan kebo menghasilkan zona hambat terhadap *Staphylococcus aureus* sebesar 21,15 mm (Hussain *et al.*, 2014). Kombinasi eritromisin dengan ekstrak daun patikan kebo (6:4) menghasilkan efek sinergis dengan MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) sebesar 0,8 mg/mL terhadap *Staphylococcus aureus* (Adikwu *et al.*, 2010). Penelitian ini menunjukkan hasil kombinasi yang sinergis sama dengan penelitian Adikwu *et al.* (2010).

Daun sirih telah banyak dikenal masyarakat Indonesia sebagai tanaman obat. Ekstrak sirih biasanya digunakan untuk pasta gigi dan sabun daerah kewanitaan. Tanaman ini memiliki potensi besar sebagai antibakteri, karena di dalam daun sirih terdapat banyak senyawa aktif seperti eugenol, alkaloid, dan fenol (Foo *et al.*, 2015). Daun sirih juga mengandung estragol, kavikol dan kavibetol. Kandungan senyawa kavikol menyebabkan daun sirih memiliki bau khas. Kavikol memiliki aktivitas antiseptik yang kuat (Sripradha, 2014). Senyawa kavikol termasuk dalam senyawa fenol yang dapat mendenaturasi protein dan meningkatkan permeabilitas bakteri (Pangesti *et al.*, 2017). Eugenol merupakan salah satu senyawa yang bertanggung jawab sebagai antibakteri dalam daun sirih. Senyawa tersebut memiliki aktivitas antibakteri dengan aksi membunuh bakteri atau bakterisida (Bennis *et al.* 2004).

Tabel 6. Hasil uji aktivitas antibakteri kombinasi eritromisin 15 µg/disk dan ekstrak etanol daun sirih 10% terhadap *Staphylococcus aureus* resisten

Bahan uji	Diameter zona hambat (mm)*			Rata-rata±SD
	I	II	III	
Dimetilsulfoksida	6	6	6	6±0,00
Eritromisin 15 µg	9	9	9	9±0,00
Ekstrak daun sirih 10%	10	12,5	11,5	11,3±1,26
Eritromisin 15 µg + ekstrak daun sirih 10%	15,5	14,5	13,5	14,5±1,00

*termasuk diameter disk 6 mm



Gambar 6. Hasil uji aktivitas antibakteri kombinasi eritromisin (E) dan ekstrak etanol daun sirih (DS) 10%

Kombinasi eritromisin dan ekstrak daun sirih menghasilkan zona hambat sebesar 14,5 mm, eritromisin (9 mm), dan ekstrak daun sirih (11,3 mm) (Tabel 6). Berdasarkan uji *One Way Anova*, kombinasi eritromisin dengan ekstrak daun sirih berefek sinergis ditandai dengan peningkatan zona hambat yang signifikan. Hoque *et al.* (2011) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun sirih dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* sebesar 14,67 mm dan *Shigella dysenteriae* sebesar 12,33 mm. Kombinasi ekstrak etanol daun sirih dan siprofloksasin dengan perbandingan 5%:0,15%, 10%:0,1%, dan 15%:0,05% menghasilkan zona hambat berturut-turut sebesar 13 mm, 18,3 mm, dan 15,7 mm terhadap *Escherichia coli* multiresisten dengan efek yang tidak sinergis (Sinarita, 2012).

Kombinasi eritromisin dan ekstrak daun sirih mengalami peningkatan dibandingkan dengan antibakteri tunggal. Secara teori, agen bakteriostatik (eritromisin) dan bakterisida (eugenol, katekol, dan kavikol) apabila dikombinasi akan memiliki efek antagonis (Ocampo *et al.*, 2014). Hasil kombinasi eritromisin dan ekstrak daun sirih menghasilkan efek yang sinergis. Hal tersebut terjadi karena eugenol tidak hanya memiliki sifat bakterisida, tetapi juga memiliki sifat bakteriostatik (Cowan 1999). Sifat bakteriostatik ini hanya terjadi pada Gram positif seperti *Staphylococcus aureus*. Bakteri Gram positif memiliki struktur membran yang tipis dan memiliki sistem filter yang lemah terhadap molekul besar, sehingga sel bakteri lebih rentan dan mudah terhambat oleh ekstrak daun

sirih (Bhalerao *et al.* 2013). Kombinasi eritromisin dan ekstrak daun sirih dalam penelitian ini menghasilkan zona hambat yang lebih kecil daripada kombinasi siprofloksasin dan ekstrak daun sirih pada penelitian Sinarita (2012).

4. PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kombinasi eritromisin dengan ekstrak daun jambu monyet, daun patikan kebo, dan daun sirih menghasilkan efek sinergis. Kombinasi eritromisin dengan ekstrak biji alpukat dan kulit delima menghasilkan efek tidak sinergis.

4.2 Saran

Penelitian ini menggunakan suspensi BHI dengan masa penyimpanan yang berbeda, sehingga menyebabkan terjadinya perbedaan zona hambat eritromisin. Suspensi bakteri seharusnya selalu dibuat baru agar hasil pengujiannya seragam.

DAFTAR PUSTAKA

- Abulude F.O., Ogunkoya M.O. and Adebote V.T., 2009, Phytochemical and Antibacterial Investigations of Crude Extraction of Leaves and Stem Barks of *Anacardium occidentale*, *Continental J. Biological Sciences*, 2, 12–16.
- Adikwu M., Jackson C. and Esimone C., 2010, Evaluation of in Vitro Antimicrobial Effect of Combinations of Erythromycin and *Euphorbia hirta* Leaf Extract against *Staphylococcus aureus*, *Research in Pharmaceutical Biotechnology*, 2 (2), 22–24.
- Ajizah A., 2004, Sensitivitas *Salmonella typhimurium* terhadap Ekstrak Daun *Psidium guajava* L., *BIOSCIENTIAE*, 1 (1), 31–38.
- Alfath C.R., Yulina V. and Sunnati, 2013, Antibacterial Effect of *Granati fructus* Cortex Extract on *Streptococcus mutans* In Vitro, *Journal of Dentistry Indonesia*, 20 (1), 5–8.
- Amaral R., Liberio S.A., Amaral F.M.M., Raquel F., Maria L., Neto V.M. and Nassar R., 2016, Antimicrobial and Antioxidant Activity of *Anacardium occidentale* L. Flowers in Comparison to Bark and Leaves Extracts, *Journal of Biosciences and Medicines*, 4, 87–99.

- Anitha P., Geegi P.G., Yogeswari J. and Anthoni S.A., 2014, In Vitro Anticancer Activity of Ethanolic Extract of *Euphorbia hirta* (L.), *Star Journal*, 3 (1), 8–13.
- Ansel H.C., 2005, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, UI Press, Jakarta.
- Arifah C.N., Saleh C. and Erwin, 2016, Uji Fitokimia dan Uji Stabilitas Zat Warna dari Ekstrak Biji Buah Alpukat (*Persea americana* Mill) dengan Metode Spektroskopi UV-Vis, *Jurnal Atomik*, 1 (1), 18–22.
- Astuti D.A.D., 2011, Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana*) terhadap *Streptococcus mutans* dan *Proteus mirabilis* serta Bioautografinya, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Bennis S., Chami F., Chami N., Rhayour K., Tantaoui-Elaraki A. and Remmal A., 2004, Eugenol Induces Damage of Bacterial and Fungal Envelope, *Moroccan J. Biol*, 1, 33–39.
- Bhalerao S.A., Verma D.R., Gavankar R.V., Teli N.C., Rane Y.Y., Didwana V.S. and Trikanad A., 2013, Phytochemistry, Pharmacological Profile and Therapeutic Uses of *Piper betle* Linn, *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1 (2), 10–19.
- BPOMRI, 2008. *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, Sagung Seto, Jakarta.
- Chebaibi A. and Filali F.R., 2013, Bactericidal Activity and Phytochemical Screening of Moroccan Pomegranate (*Punica granatum* Linn.) Peel Aqueous Extracts, *Journal of Medicine Plants Research*, 7 (14), 887–891.
- Cowan M.M., 1999, Plant Products as Antimicrobial Agents, *Clinical Microbiology Reviews*, 12 (4), 564–582.
- Dwidjoyono B.D.L., 2016, Pola Kepekaan *Staphylococcus aureus* terhadap Beberapa Antibiotik di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro pada Tahun 2015-2016, *Skripsi*, Fakultas Pendidikan Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Dwiprahasto I., 2005, Kebijakan untuk Meminimalkan Risiko terjadinya Resistensi Bakteri di Unit Perawatan Intensif Rumah Sakit, *JMPK*, 8 (4), 177–181.
- Fitriati S., 2012, Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima (*Punica granatum* L.) dan Siprofloksasin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* Sensitif dan Multiresisten, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.

- Foo L.W., Salleh E. and Mamat S.N.H., 2015, Extraction and Qualitative Analysis of *Piper betle* Leaves for Antimicrobial Activities, *International Journal of Engineering Technology Science and Research*, 2, 1–8.
- Hanik I., 2012, Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima (*Punica granatum* L.) dan Kloramfenikol terhadap *Staphylococcus aureus* Sensitif dan Multiresisten, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Hoque M.M., Rattila S., Shishir M.A., Bari M.L., Inatsu Y. and Kawamoto S., 2011, Antibacterial Activity of Ethanol Extract of Betel Leaf (*Piper betle* L.) Against some Food Borne Pathogens, *Bangladesh J Microbiol*, 28 (2), 58–63.
- Hussain M., Farooq U., Rashid M., Bakhsh H., Khan I.A., Rana S.L., Shafeeq-ur-rahman M. and Aziz A., 2014, Antimicrobial Activity of Fresh Latex, Juice and Extract of *Euphorbia hirta* and *Euphorbia thymifolia* – an In Vitro Comparative Study. *International Journal of Pharma Science*, 4 (3), 546–553.
- Jaiswal, Y., Naik V., Tatke P., Gabhe S. and Vaidya A., 2012, Pharmacognostic and Preliminary Phytochemical Investigations of *Anacardium Occidentale* (Linn.) Leaves, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4 (3), 625–631.
- Jawetz E., Melnick J. and Adelberg E., 1995. *Mikrobiologi Kedokteran*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Khan N.W., Hassan F., Naqvi B.S. and Hasan S.M.F, 2011, Antimicrobial Activity of Erythromycin and Clarithromycin against Clinical Isolates of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* and *Proteus* by Disc Diffusion Method, *Pak. J. Pharm. Sci*, 24 (1), 25–29.
- Kohanski H.A., Dwyer D.J. and Collins J.J., 2010, How Antibiotics Kill Bacteria from Targets to Network, *National Institute of Health*, 8 (6), 423–435.
- Machado T.D.B., Leal I.C.R, Amaral A.C.F, Santos K.R.N., Silva M.G. and Kuster R.M, 2002, Antimicrobial Ellagitannin of *Punica granatum* Fruits, *J. Braz. Chem. Soc.*, 13 (5), 606–610.
- Mostafa M., Siadat S.D., Shahcheraghi F., Vaziri F. and Japoni-nejad A., 2015, Variability in Gene Cassette Patterns of Class 1 and 2 Integrations Associated with Multi Drug Resistance Patterns in *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates in Tehran-Iran, *BMC Microbiology*, 15 (152), 1–9.

- Mudasih E., 2011, Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Apokat (*Persea americana*) terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* Multiresisten Antibiotik serta Bioautografinya, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Ocampo P.S., Arnoldini M., Fekete G., Ackermann M. and Bonhoeffer S., 2014, Antagonism between Bacteriostatic and Bactericidal Antibiotics is Prevalent, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58 (8), 4573–4582.
- Ogbulie J.N., Ogueke C.C., Okoli I.C. and Anyanwu B.N., 2007, Antibacterial Activities and Toxicological Potentials of Crude Ethanolic Extracts of *Euphorbia hirta*, *African Journal of Biotechnology*, 6 (13), 1544–1548.
- Pangesti R.D., Cahyono E. and Kusumo E., 2017, Perbandingan Daya Antibakteri Ekstrak dan Minyak *Piper betle* L. terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*, *Indonesian Journal of Chemical Science*, 6 (3), 270–278.
- Rahayu N.P., 2013, Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Jambu Monyet (*Anacardium occidentale* L.) dan Siprofloksasin terhadap *Shigella sonnei* dan *Escherichia coli*, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Rezaei M., Komijani M. and Javadirad S.M., 2013, Bacteriostatic Agents, *a Search for Antibacterial Agents*, 219–234.
- Sari L.O.R.K., 2006, Pemanfaatan Obat Tradisional dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 3 (1), 1–7.
- Sayuti M., 2017, Pengaruh Perbedaan Metode Ekstraksi, Bagian dan Jenis Pelarut terhadap Pengaruh Perbedaan Metode Ekstraksi, Bagian dan Jenis Pelarut terhadap Rendemen dan Aktifitas Antioksidan Bambu Laut (*Isis Hippuris*), *Technology Science and Engineering Journal*, 1 (3), 167–174.
- Sianturi P., Hasibuan B.S., Lubis B.M., Azlin E. and Tjipta G.D., 2012, Gambaran Pola Resistensi Bakteri di Unit Perawatan Neonatus, *Sari Pediatri*, 13 (6), 431–436.
- Sinarita A., 2012, Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) dan Siprofloksasin terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Escherichia coli* Multiresisten, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Siwi D.P., 2012, Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima (*Punica granatum* L.) dan Tetrasiklin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* Sensitif dan Multiresisten Antibiotik, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.

- Sripradha, S., 2014. Betel Leaf - The Green Gold, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6 (1), 36–37.
- Sutjahjo A., 2013, Kuman dan Uji Kepekaan Antibiotik di Kaki Diabetik, *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 20 (1), 20–24.
- Valle Jr.D.L., Andrade J.I., Puzon J.J.M., Cabrera E.C. and Rivera W.L., 2015, Antibacterial Activities of Ethanol Extracts of Philippine Medical Plants against Multidrug-Resistant Bacteria, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5 (7), 532–540.
- Voss-Rech D., Klein C.S., Techio V.H., Scheuermann G.N., Rech G. and Fiorentin L., 2011, Antibacterial Activity of Vegetal Extracts against Serovars of *Salmonella*, *Ciencia Rural*, 41 (2), 314–320.
- Zuhri M., 2013, Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Jambu Monyet (*Anacardium occidentale* L.) dan Tetrasiklin terhadap *Staphylococcus aureus* Sensitif dan Multiresisten Antibiotik, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.